

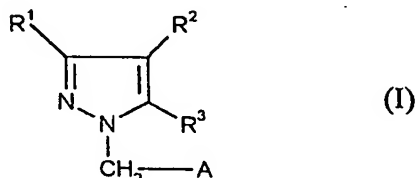


PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 487/04, 471/04, A61K 31/435, 31/495, 31/415 // (C07D 487/04, 241:00, 231:00, 307:00) (C07D 471/04, 221:00, 231:00, 307:00) (C07D 471/04, 231:00, 221:00, 239:00) (C07D 471/04, 231:00, 221:00, 263:00)</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/23619</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 4. Juni 1998 (04.06.98)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/06366</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 14. November 1997 (14.11.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 49 460.5 26. November 1996 (26.11.96) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STRAUB, Alexander [DE/DE]; Moospfad 30, D-42113 Wuppertal (DE). ROBYR, Chantal [CH/DE]; Bismarckstrasse 23, D-45470 Mülheim (DE). JAETSCH, Thomas [DE/DE]; Eintrachstrasse 105, D-50668 Köln (DE). FEURER, Achim [DE/DE]; Schlinghofenerstrasse 36, D-51519 Odenthal (DE). KAST, Raimund [DE/DE]; Badische Strasse 7, D-42389 Wuppertal (DE). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 109, D-42651 Solingen</p>	<p>(DE). PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, D-42327 Wuppertal (DE). HÜTTER, Joachim [DE/DE]; Teschensudberger Strasse 13, D-42349 Wuppertal (DE). DEMBOWSKY, Klaus [DE/DE]; Bismarckstrasse 85, D-42115 Wuppertal (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
<p>(54) Title: NOVEL SUBSTITUTED PYRAZOLE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF CARDIOCIRCULATORY DISEASES</p> <p>(54) Bezeichnung: NEUE SUBSTITUIERTE PYRAZOLDERIVATE ZUR BEHANDLUNG VON HERZKREISLAUFERKRANKUNGEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The present invention relates to novel substituted pyrazole derivatives, a method for the production and the use thereof as a medicament, specially as a medicament to treat cardiocirculatory diseases.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Pyrazolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herzkreislauferkrankungen.</p>		

Patentansprüche

1. Substituierte Pyrazolderivate der allgemeinen Formel (I),



in welcher

- 5 R^1 für einen gesättigten oder aromatischen 5- oder 6-gliedrigen Hetero-
cyclyus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O
steht, der über ein Stickstoffatom gebunden sein kann, und der
gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Amino,
10 Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder
verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit
jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl
oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoff-
atomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Amino,
15 Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy,
Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoff-
atomen oder durch einen Rest der Formel $-OR^4$ substituiert sein
kann,

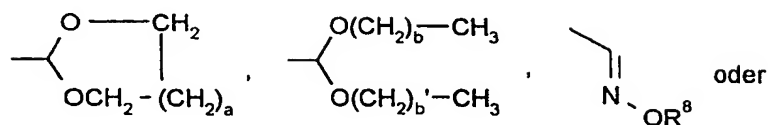
worin

- 20 R^4 geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlen-
stoffatomen oder eine Gruppe der Formel $-SiR^5R^6R^7$ be-
deutet,

worin

- 25 R^5 , R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Aryl mit 6
bis 10 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 6
Kohlenstoffatomen bedeuten,

und/oder durch einen Rest der Formel



$-S(O)_c-NR^9R^{10}$ substituiert ist,

worin

5

a, b und b' gleich oder verschieden sind, und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

R^8 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

10

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Halogen substituiert sein kann, oder

15

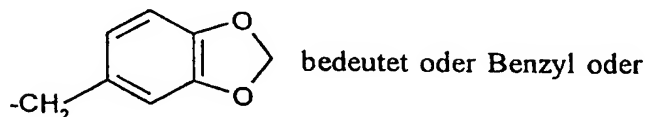
Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

20

R^9 und R^{10} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoffatom oder einen Rest $-NR^{11}$ enthalten kann, worin

- 72 -

R^{11} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel



5 Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

R^2 und R^3 unter Einbezug der Doppelbindung einen 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, S und/oder O bilden, der gegebenenfalls bis zu 3-fach
 10 gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, Mercaptyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits
 15 durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder der Heterocyclus gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^{12}R^{13}$ oder $-S(O)_cNR^9R^{10'}$ substituiert ist, worin

20 R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

R^{12} Wasserstoff bedeutet und

R^{13} Formyl bedeutet

25 c' , $R^{9'}$ und $R^{10'}$ die oben angegebene Bedeutung von c , R^9 und R^{10} haben und diese gleich oder verschieden sind

und/oder der Heterocyclus gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann

und/oder der Heterocyclus gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-N=CH-NR^{14}R^{15}$ substituiert ist, worin

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

A für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Phenyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Amino, Mercaptyl, Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkylloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Azido, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_d-NR^{16}R^{17}$ substituiert ist,

worin

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und deren isomere Formen und Salze.

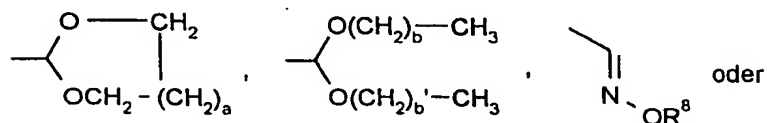
2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

5 R^1 für Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, Pyrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyranyl oder Morpholinyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Amino, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel $-OR^4$ substituiert sein kann,

worin

R^4 geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 und/oder durch einen Rest der Formel



$-\text{S}(\text{O})_c \text{---} \text{NR}^9 \text{R}^{10}$ substituiert sind,

worin

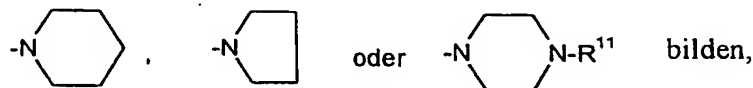
a, b und b' gleich oder verschieden sind, und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

R^8 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

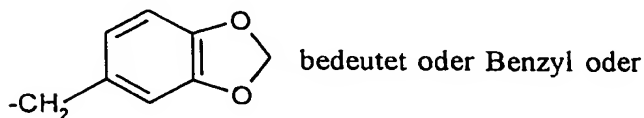
5 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Naphthyl oder Phenyl substituiert ist, die ihrerseits durch Fluor oder Chlor substituiert sein können, oder
 10 Phenyl oder Naphthyl bedeuten, die gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiert sind, oder Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl bedeuten, oder

15 R^9 und R^{10} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinring oder einen Rest der Formel



worin

R^{11} Wasserstoff, Methyl oder einen Rest der Formel



20 Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiert sind,

25 R^2 und R^3 unter Einbezug der Doppelbindung einen Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, Mercaptyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio oder

5 Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder die oben aufgeführten heterocyclischen Ringe gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^{12}R^{13}$ oder $-S(O)_cNR^9R^{10}$ substituiert sind, worin

10 R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

R^{12} Wasserstoff bedeutet und

R^{13} Formyl bedeutet

15 c' , R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung von c , R^9 und R^{10} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind

20 und/oder die oben aufgeführten heterocyclischen Ringe gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sind, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann

und/oder die oben aufgeführten heterocyclischen Ringe gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-N \equiv \text{---} NR^{14}R^{15}$ substituiert sind, worin

25 R^{14} und R^{15} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

A für Thienyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Phenyl, Morpholinyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_d-NR^{16}R^{17}$ substituiert sind,

worin

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

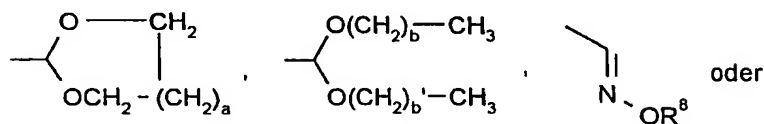
und deren isomere Formen und Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

R^1 für Imidazolyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Isoxazolyl, Oxazolyl oder Thiazolyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Fluor, Chlor, Amino, Mercaptyl, Cyano geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, Amino, Azido, geradkettiges oder verzweigtes

Acyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder durch einen Rest der Formel



$-S(O)_c-NR^9R^{10}$ substituiert sind,

5

worin

a, b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeuten,

R^8 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

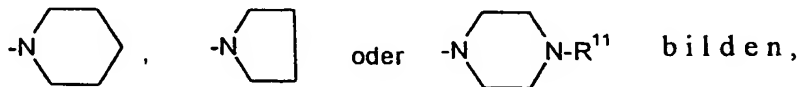
10

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Naphthyl substituiert sein können, oder

15

Phenyl oder Naphthyl bedeuten, die gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiert sind, oder Cyclopropyl oder Cycloheptyl bedeuten, oder

R^9 und R^{10} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinring oder einen Rest der Formel

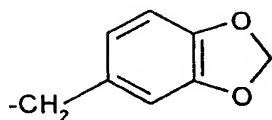


20

worin

R^{11} Wasserstoff, Methyl oder einen Rest der Formel

- 79 -



bedeutet oder Benzyl oder

Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Chlor substituiert sind,

5 R² und R³ unter Einbezug der Doppelbindung einen Pyridyl-, Pyrazinyl-,
 Pyrimidinyl- oder Pyridazinylring bilden, die gegebenenfalls bis zu
 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Mercaptyl, Carboxyl,
 Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio
 oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro,
 Cyano, Fluor, Chlor oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder
 10 Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das
 seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder
 verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3
 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15 und/oder die heterocyclischen Ringe gegebenenfalls durch Amino,
 N,N-Dimethylamino oder durch einen Rest der Formel -NH-CHO
 oder -N=CH-N(CH₃)₂ substituiert sind und/oder durch Phenyl
 substituiert sind, das seinerseits durch einen Rest der Formel
 -O(CH₂)₂-CH₃ substituiert sein kann,

20 A für Tetrahydropyranyl, Phenyl, Pyrimidyl, Thienyl oder Pyridyl
 steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden
 durch Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl,
 Alkylthio, Alkylalkoxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils
 bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano,
 Trifluormethyl, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis
 25 zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch
 Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy
 oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen
 substituiert sein kann,

und deren isomere Formen und Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in Abhängigkeit der verschiedenen Bedeutungen der unter R^2 und R^3 definierten Heterocyclen entweder

5 [A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

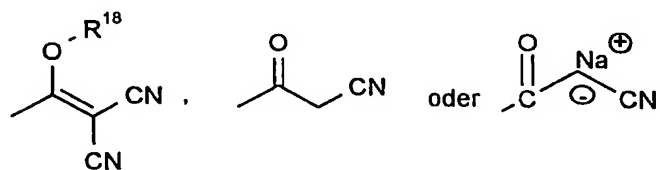


in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

und

10 D für Reste der Formel



steht, in welchen

R^{18} für C_1 - C_4 -Alkyl steht,

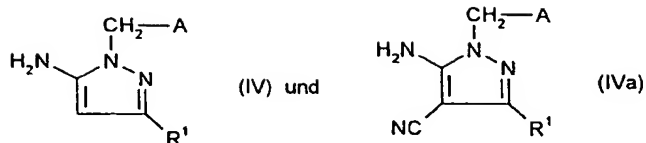
durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

15 $A-CH_2-NH-NH_2 \quad (III)$

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) oder (IVa)



in welcher

A und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,

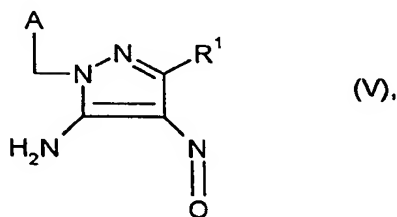
überführt,

5 und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IVa) anschließend cyclisiert, mit Carbonsäuren, Nitrilen, Formamiden oder Guanidinosalzen

10 und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit 1,3-Dicarbonyl-Derivaten, deren Salze, Tautomeren, Enolether oder Enaminen, in Anwesenheit von Säuren und gegebenenfalls unter Mikrowellen cyclisiert,

oder

15 [B] im Fall, daß R² und R³ gemeinsam einen Pyrazinring bilden, Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) zunächst durch Nitrosierung in die Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

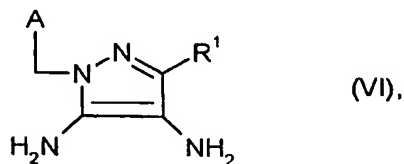


in welcher

A und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

in einem zweiten Schritt durch eine Reduktion die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

5

A und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,

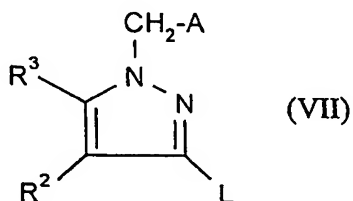
herstellt,

und abschließend mit 1,2-Dicarbonylverbindungen, vorzugsweise wäßriger Glyoxallösung cyclisiert,

oder

10

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



in welcher

A¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

und

15

L für einen Rest der Formel -SnR¹⁹R²⁰R²¹, ZnR²², Iod, Brom oder Triflat steht,

worin

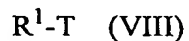
R^{19} , R^{20} und R^{21} gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5

und

R^{22} Halogen bedeutet,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher

10

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat

und

im Fall $L = \text{Sn}R^{19}R^{20}R^{21}$ oder $\text{Zn}R^{22}$

T für Triflat oder für Halogen, vorzugsweise für Brom steht,

und

15

im Fall $L = \text{Jod, Brom oder Triflat}$

T für einen Rest der Formel $\text{Sn}R^{19'}R^{20'}R^{21'}$, $\text{Zn}R^{22'}$ oder $\text{BR}^{23'}R^{24'}$ steht,

worin

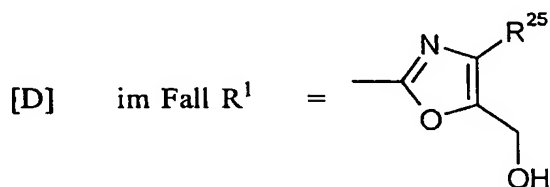
20

$R^{19'}$, $R^{20'}$, $R^{21'}$ und $R^{22'}$ die oben angegebene Bedeutung von R^{19} , R^{20} , R^{21} und R^{22} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

5

$R^{23'}$ und $R^{24'}$ gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden,

in einer palladiumkatalysierten Reaktion in inerten Lösemitteln umgesetzt, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base,

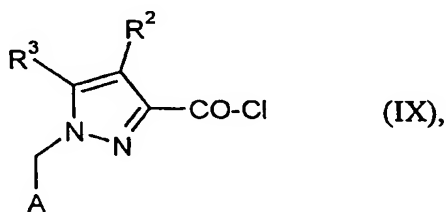


10

worin

R^{25} (C_1 - C_6)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



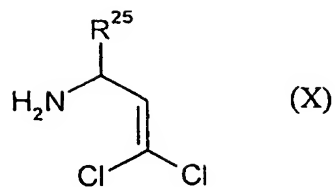
15

in welcher

A, R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

entweder direkt durch Umsetzung mit der Verbindung der Formel (X)

- 85 -



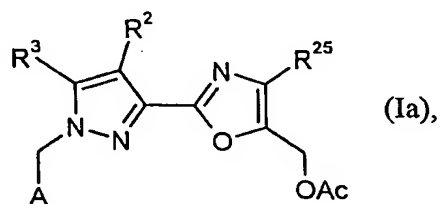
in welcher

R^{25} die oben angegebene Bedeutung hat,

in dem System NaOCO-CH₃/N-Methylpyrrolidin

5

in die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



in welcher

R^2 , R^3 und A und R^{25} die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

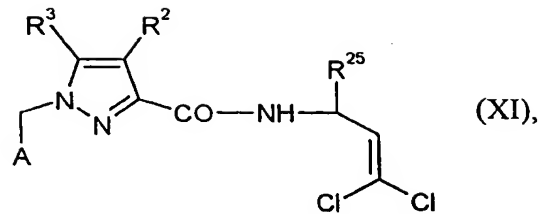
10

und anschließend durch Einwirkung von Kaliumhydroxid in Methanol die Acetylgruppe abspaltet,

oder

zunächst durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) mit der Verbindung der Formel (X) die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)

15



in welcher

R^2 , R^3 , A und R^{25} die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt,

5 und in einem weiteren Schritt durch Einwirkung von Kaliumhydroxid die Hydroxymethylverbindungen herstellt,

und gegebenenfalls durch eine Alkylierung nach üblichen Methoden in die entsprechende Alkoxyverbindungen überführt,

10 und im Fall der Gruppen $-S(O)_cNR^9R^{10}$ und $-S(O)_cNR^9R^{10'}$ ausgehend von den unsubstituierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zunächst mit Thionylchlorid und in einem zweiten Schritt mit den entsprechenden Aminen umgesetzt

15 und gegebenenfalls die unter R^1 , R^2 , R^3 und/oder A aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Chlorierung, katalytische Hydrierung, Reduktion, Oxidation, Abspaltung von Schutzgruppen und/oder nucleophiler Substitution variiert oder einführt.

5. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1.

20 6. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls mit üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.

7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit organischen Nitraten oder NO-Donatoren.
- 5 8. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren.
9. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
- 10 10. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 97/06366

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D487/04 C07D471/04 A61K31/435 A61K31/495 A61K31/415
// (C07D487/04, 241:00, 231:00, 307:00), (C07D471/04, 221:00, 231:00,
307:00), (C07D471/04, 231:00, 221:00, 239:00), (C07D471/04, 231:00,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 125, no. 3, 15 July 1996 Columbus, Ohio, US; abstract no. 33633m, GUO, S. ET AL.: "Preparation of condensed 1-benzyl-3-aryl-pyrazole derivatives as blood platelet aggregation inhibitors" page 903; XP002061264 see abstract	1-10
X	& CN 1 112 926 A (GUO, S. ET AL.) 6 December 1995	1-10
X	EP 0 667 345 A (YUNG SHIN PHARM IND CO LTD) 16 August 1995 cited in the application see the whole document	1-10
	- / - -	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 April 1998

Date of mailing of the international search report

24. 04. 98

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stellmach, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter: .nal Application No
PCT/EP 97/06366

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 221:00,263:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 641 564 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL) 8 March 1995 see the whole document ---	1-10
Y	EP 0 417 449 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 20 March 1991 see the whole document ---	1-10
Y	EP 0 254 241 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL) 27 January 1988 see the whole document -----	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search.

2 April 1998

Date of mailing of the international search report

24. 04. 98

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stellmach, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/06366

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0667345 A	16-08-95	JP 7224057 A US 5574168 A	22-08-95 12-11-96
EP 0641564 A	08-03-95	JP 6032734 A JP 6048941 A WO 9323036 A	08-02-94 22-02-94 25-11-93
EP 0417449 A	20-03-91	US 4994482 A AT 118485 T AU 630991 B AU 5997090 A CA 2022183 A DE 69016894 D DE 69016894 T ES 2067601 T IE 66600 B JP 3081265 A PT 94856 A,B US 5071866 A	19-02-91 15-03-95 12-11-92 31-01-91 01-02-91 23-03-95 08-06-95 01-04-95 24-01-96 05-04-91 20-03-91 10-12-91
EP 0254241 A	27-01-88	JP 1904705 C JP 6015542 B JP 63146880 A US 4808620 A	08-02-95 02-03-94 18-06-88 28-02-89

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06366

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D487/04 C07D471/04 A61K31/435 A61K31/495 A61K31/415
 //(C07D487/04,241:00,231:00,307:00),(C07D471/04,221:00,231:00,
 307:00),(C07D471/04,231:00,221:00,239:00),(C07D471/04,231:00,

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 125, no. 3, 15.Juli 1996 Columbus, Ohio, US; abstract no. 33633m, GUO,S. ET AL.: "Preparation of condensed 1-benzyl-3-aryl-pyrazole derivatives as blood platelet aggregation inhibitors" Seite 903; XP002061264 siehe Zusammenfassung & CN 1 112 926 A (GUO,S. ET AL.) 6.Dezember 1995	1-10
X	---	1-10
X	EP 0 667 345 A (YUNG SHIN PHARM IND CO LTD) 16.August 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-10
	--- -/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2.April 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

24.04.98

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stellmach, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern ales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06366

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 221:00,263:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 641 564 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL) 8.März 1995 siehe das ganze Dokument ---	1-10
Y	EP 0 417 449 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 20.März 1991 siehe das ganze Dokument ---	1-10
Y	EP 0 254 241 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL) 27. Januar 1988 siehe das ganze Dokument -----	1-10

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. April 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

24. 04. 98

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stellmach, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06366

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0667345 A	16-08-95	JP 7224057 A US 5574168 A	22-08-95 12-11-96
EP 0641564 A	08-03-95	JP 6032734 A JP 6048941 A WO 9323036 A	08-02-94 22-02-94 25-11-93
EP 0417449 A	20-03-91	US 4994482 A AT 118485 T AU 630991 B AU 5997090 A CA 2022183 A DE 69016894 D DE 69016894 T ES 2067601 T IE 66600 B JP 3081265 A PT 94856 A,B US 5071866 A	19-02-91 15-03-95 12-11-92 31-01-91 01-02-91 23-03-95 08-06-95 01-04-95 24-01-96 05-04-91 20-03-91 10-12-91
EP 0254241 A	27-01-88	JP 1904705 C JP 6015542 B JP 63146880 A US 4808620 A	08-02-95 02-03-94 18-06-88 28-02-89